

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 31/335	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 94/10995 (43) Date de publication internationale: 26 mai 1994 (26.05.94)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/01096 (22) Date de dépôt international: 8 novembre 1993 (08.11.93) (30) Données relatives à la priorité: 92/13525 10 novembre 1992 (10.11.92) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement) : BISSERY, Marie-Christine [FR/FR]; 5, rue Henri-Poincaré, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). (74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhone-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).		(81) Etats désignés: AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, SK, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: ANTITUMOUR COMPOSITIONS CONTAINING TAXANE DERIVATIVES (54) Titre: COMPOSITIONS ANTITUMORALES CONTENANT DES DERIVES DU TAXANE (57) Abstract <p>Antitumour combinations consisting of taxol or Taxotère or analogues thereof combined with at least one therapeutically useful substance for treating neoplastic diseases.</p> (57) Abrégé <p>Combinaisons antitumorales constituées de taxol ou de Taxotère ou de leurs analogues associés à au moins une substance thérapeutiquement utile dans le traitement des maladies néoplastiques.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brsil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	République slovaque
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

COMPOSITIONS ANTITUMORALES CONTENANT
DES DERIVES DU TAXANE

La présente invention concerne les combinaisons du taxol, du Taxotère et de leurs analogues et de substances thérapeutiquement utiles dans le traitement des
5 maladies néoplastiques.

Le taxol, le Taxotère et leurs analogues, qui présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables, sont particulièrement utiles dans le traitement des cancers de l'ovaire, du sein ou du poumon.

La préparation du taxol, du Taxotère et de leurs dérivés font l'objet, par
10 exemple, des brevets européens EP 0 253 738 et EP 0 253 739 et de la demande internationale PCT WO 9209589.

Généralement les doses utilisées, qui dépendent des facteurs propres au sujet à traiter, sont comprises entre 1 et 10 mg/kg par voie intra-péritonéale ou entre 1 et 3 mg/kg par voie intra-veineuse.

15 Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que l'efficacité du taxol, du Taxotère et de leurs analogues peut être considérablement améliorée lorsqu'ils sont administrés en association avec au moins une substance thérapeutiquement utile dans les traitements anticancéreux ayant un mécanisme d'action identique ou différent de celui des dérivés du taxane.

20 Parmi les substances qui peuvent être utilisées en association ou en combinaison avec le taxol, le Taxotère ou leurs analogues peuvent être cités des agents alkylants tels que le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le melphalan, l'hexaméthylmélamine, le thiotépa ou la dacarbazine, des antimétabolites tels que les analogues de pyrimidine comme le 5-fluorouracil et la cytarabine ou ses analogues
25 tels que la 2-fluoro désoxycytidine ou les analogues d'acide folique tels que le méthotrexate, l'idatrexate ou le trimétrexate, des poisons du fuseau dont les alcaloïdes de vinca tels que la vinblastine ou la vincristine ou leurs analogues de synthèse tels que la navelbine, ou l'estrामustine ou les taxoïdes, des épido-phyllotoxines tels que l'étoposide ou le teniposide, des antibiotiques tels que la daunorubicine, la
30 doxorubicine, la bléomycine ou la mitomycine, des enzymes tels que la L-asparaginase, des inhibiteurs de topoisomérase tels que les dérivés de la camptothécine choisis parmi le CPT-11 et le topotécan ou des dérivés du pyridobenzoin-dole et des agents divers tels que la procarbazine, la mitoxantrone, les complexes de coordination du platine comme le cisplatine ou le carboplatine, des

modificateurs de la réponse biologique ou des inhibiteurs de facteurs de croissance tels que les interférons ou les interleukines.

Par ailleurs, l'activité des produits dépendant des doses utilisées, il est possible d'utiliser des doses plus élevées et d'augmenter l'activité en diminuant les phénomènes de toxicité ou en retardant leur apparition en associant au taxol, au
5 Taxotère, à leurs analogues ou à leurs combinaisons avec d'autres substances thérapeutiquement actives des facteurs de croissance de type hématopoïétique tels que le G-CSF ou le GM-CSF ou certaines interleukines.

Les combinaisons ou les associations selon l'invention permettent d'éviter ou
10 de retarder les phénomènes de résistance pléiotropique ou de "multi-drug resistance".

Plus particulièrement, l'invention concerne les associations du taxol, du Taxotère et de leurs analogues avec les alcaloïdes de vinca, le cyclophosphamide, le 5-fluorouracil, la doxorubicine, le cisplatine et l'étoposide.

L'efficacité améliorée d'une combinaison selon l'invention peut être mise en
15 évidence par la détermination du synergisme thérapeutique.

L'efficacité d'une combinaison selon l'invention peut aussi être caractérisée par l'addition des actions de chaque constituant.

Une combinaison manifeste un synergisme thérapeutique s'il est thérapeutiquement supérieur à l'un ou l'autre des constituants utilisé à sa dose optimale [T.H. CORBETT et coll., Cancer Treatment Reports, 66, 1187 (1982)].
20

Pour mettre en évidence l'efficacité d'une combinaison, il peut être nécessaire de comparer la dose maximale tolérée de la combinaison à la dose maximale tolérée de chacun des constituants isolés dans l'étude considérée. Cette efficacité peut être quantifiée, par exemple par le \log_{10} des cellules tuées qui est
25 déterminé selon la formule suivante :

$$\log_{10} \text{ des cellules tuées} = T - C \text{ (jours)} / 3.32 \cdot T_d$$

dans laquelle T - C représente le délai de croissance des cellules qui est le temps moyen, en jours, pour que les tumeurs du groupe traité (T) et les tumeurs du groupe témoin (C) aient atteint une valeur prédéterminée (1 g par exemple) et T_d représente
30 le temps, en jours, nécessaire au doublement du volume de la tumeur chez les animaux témoins. [T.H. CORBETT et coll., Cancer, 40, 2660.2680 (1977) ; F.M. SCHABEL et coll., Cancer Drug Development, Part B, Methods in Cancer Research, 17, 3-51, New-York, Academic Press Inc. (1979)] Un produit est considéré comme

actif si \log_{10} des cellules tuées est supérieur ou égal à 0,7. Un produit est considéré comme très actif si \log_{10} des cellules tuées est supérieur à 2,8.

La combinaison, utilisée à sa dose maximale tolérée propre, dans laquelle chacun des constituants sera présent à une dose généralement inférieure ou égale à sa dose maximale tolérée, manifestera une synergie thérapeutique lorsque le \log_{10} des cellules tuées sera supérieur à la valeur du \log_{10} des cellules tuées du meilleur constituant lorsqu'il est administré seul.

L'efficacité des combinaisons sur les tumeurs solides peut être déterminée expérimentalement de la manière suivante :

10 Les animaux soumis à l'expérience, généralement des souris, sont greffés bilatéralement par voie sous-cutanée avec 30 à 60 mg d'un fragment de tumeur au jour 0. Les animaux portant les tumeurs sont mélangés avant d'être soumis aux divers traitements et contrôles. Dans le cas de traitement de tumeurs avancées, on laisse les tumeurs se développer jusqu'à la taille désirée, les animaux ayant des tumeurs
15 insuffisamment développées étant éliminés. Les animaux sélectionnés sont répartis au hasard pour subir les traitements et les contrôles. Des animaux non porteurs de tumeurs peuvent être également soumis aux mêmes traitements que les animaux porteurs afin de pouvoir dissocier l'effet toxique de l'effet propre sur la tumeur. La chimiothérapie commence généralement de 3 à 22 jours après le greffage selon le
20 type de tumeur et les animaux sont observés tous les jours. Les différents groupes d'animaux sont pesés trois ou quatre fois par semaine jusqu'à ce que la perte maximale de poids soit atteinte puis les groupes sont pesés au moins une fois par semaine jusqu'à la fin de l'essai.

Les tumeurs sont mesurées deux ou trois fois par semaine jusqu'à ce que la tumeur atteigne environ 2 g ou jusqu'à la mort de l'animal si celle-ci survient avant
25 que la tumeur atteigne 2 g. Les animaux sont autopsiés lors du sacrifice.

L'activité antitumorale est déterminée en fonction des différents paramètres enregistrés.

Pour l'étude des combinaisons sur des leucémies, les animaux sont greffés
30 avec un nombre déterminé de cellules et l'activité antitumorale est déterminée par l'augmentation du temps de survie des souris traitées par rapport aux témoins. Un produit est considéré comme actif si le temps d'augmentation de survie est supérieur à 27 % et il est considéré comme très actif s'il est supérieur à 75 % dans le cas de la leucémie P388.

- A titre d'exemples, sont donnés, dans les tableaux suivants les résultats obtenus avec des combinaisons du Taxotère et de divers agents chimiothérapeutiques tels que le cyclophosphamide (agent alkylant), le 5-fluorouracil (antimétabolite), l'étoposide (agent d'hémisynthèse de la podophylotoxine) et la vincristine (alcaloïde de vinca) utilisées à leur dose optimale.
- 5

TABLEAU 1

Activité de la combinaison Taxotère + cyclophosphamide à la dose optimale sur l'adénocarcinome mammaire MA13/C avancé greffé par voie sous-cutanée				
Produit	Dose mg/kg/injection i. v.	Administration aux jours :	Dose totale mg/kg	log ₁₀ cell. tuées
Taxotère	15	14, 17, 20	45	2,8
cyclophosphamide	118	14	118	1,3
Taxotère + cyclophosphamide	7,5 90,0	14, 17, 20 14	22,5 90	3,4

TABLEAU 2

Activité de la combinaison Taxotère + étoposide à la dose optimale sur le mélanome B16 précoce greffé par voie sous-cutanée				
Produit	Dose mg/kg/injection i. v.	Administration aux jours :	Dose totale mg/kg	log ₁₀ cell. tuées
Taxotère	17,5	4, 7, 10, 13	70	2,8
étoposide	46,2	4, 7, 10, 13	184,8	2,8
Taxotère + étoposide	15,7 13,8	4, 7, 10, 13 (simultanée)	62,8 55,2	4,1

TABLEAU 3

Activité de la combinaison Taxotère + 5-fluorouracil à la dose optimale sur l'adénocarcinome colique C38 avancé greffé par voie sous-cutanée				
Produit	Dose mg/kg/injection i. v.	Administration aux jours :	Dose totale mg/kg	log ₁₀ cell. tuées
Taxotère	22	21, 25, 29, 33	88,0	1,4
5-fluorouracil	43,4	21, 25, 29, 33	173,6	1,1
Taxotère + 5-fluorouracil	17,6 27,0	21, 25, 29, 33 (simultanée)	70,4 108,0	4,8

TABLEAU 4

Activité de la combinaison Taxotère + vincristine à la dose optimale sur la leucémie P388 (10 ⁶ cellules i.p.)				
Produit	Dose mg/kg/injection i. v.	Administration aux jours :	Dose totale mg/kg	Augmentation du temps de survie (%)
Taxotère	21,7	1, 4, 7	65,1	15
Vincristine	1,2	1, 4, 7	3,6	46
Taxotère + vincristine	21,75 1,2	1, 4, 7 (simultanée)	65,25 3,6	62
Taxotère + Vincristine	21,75 1,2	1, 4, 7 (à 4 heures d'intervalle)	65,25 3,6	77

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant les combinaisons selon l'invention.

Les produits qui constituent la combinaison peuvent être administrés simultanément, séparément ou d'une manière étalée dans le temps de façon à obtenir
5 le maximum d'efficacité de la combinaison ; chaque administration pouvant avoir une durée variable allant d'une administration totale rapide à une perfusion continue.

Il en résulte que, au sens de la présente invention, les combinaisons ne sont pas uniquement limitées à celles qui sont obtenues par association physique des constituants, mais aussi à celles qui permettent une administration séparée qui peut
10 être simultanée ou étalée dans le temps.

Les compositions selon l'invention sont de préférence les compositions administrables par voie parentérale. Cependant, ces compositions peuvent être administrées par voie orale ou par voie intrapéritonéale dans le cas des thérapies loco-régionales.

15 Les compositions pour administration parentérale sont généralement des solutions ou des suspensions stériles pharmaceutiquement acceptables qui peuvent éventuellement être préparées extemporanément au moment de l'emploi. Pour la préparation de solutions ou de suspensions non aqueuses peuvent être utilisées des huiles végétales naturelles telles que l'huile d'olive, l'huile de sésame ou l'huile de
20 paraffine ou les esters organiques injectables tels que l'oléate d'éthyle. Les solutions stériles aqueuses peuvent être constituées d'une solution du produit dans l'eau. Les solutions aqueuses conviennent pour l'administration intraveineuse dans la mesure où le pH est convenablement ajusté et où l'isotonicité est réalisée, par exemple par une quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose. La stérilisation peut être
25 réalisée par chauffage ou par tout autre moyen qui n'altère pas la composition. Les combinaisons peuvent aussi se présenter sous forme de liposomes ou sous forme d'association avec des supports tels que les cyclodextrines ou les polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration orale ou intrapéritonéale sont, de préférence, des solutions ou des suspensions aqueuses.

30 Dans les combinaisons selon l'invention dont l'application des constituants peut être simultanée, séparée ou étalée dans le temps, il est particulièrement avantageux que la quantité de dérivé du taxane représente de 10 à 90 % en poids de la combinaison cette teneur pouvant varier en fonction de la nature de la substance associée, de l'efficacité recherchée et de la nature du cancer à traiter.

Les combinaisons selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des cancers du sein, de l'ovaire ou du poulmon. En particulier, elles peuvent présenter l'avantage de pouvoir mettre en oeuvre les constituants à des doses nettement plus faibles que celles auxquelles ils sont utilisés seuls.

- 5 L'exemple suivant illustre une combinaison selon l'invention.

EXEMPLE

On prépare selon la technique habituelle, pour l'administration intraveineuse, des ampoules de 10 cm³ contenant 100 mg de Taxotère.

- 10 On prépare selon la technique habituelle, pour l'administration intraveineuse des ampoules de 5 cm³ contenant 100 mg d'étoposide.

Ces solutions sont administrées simultanément, après dilution convenable, par perfusion.

Le traitement peut être répété plusieurs fois par jour ou par semaine jusqu'à une rémission partielle ou totale ou une guérison.

REVENDICATIONS

- 1 - Combinaisons du taxol, du Taxotère et de leurs dérivés avec au moins une substance thérapeutiquement utile dans le traitement des maladies néoplastiques.
- 2 - Combinaisons du taxol, du Taxotère avec des agents alkylants, des
5 antimétabolites, des poisons du fuseau, des épidothylotoxines, des antibiotiques, des enzymes, des inhibiteurs de topoisomérase, des composés divers choisis parmi la procarbazine, la mitoxantrone ou les complexes de coordination du platine, des modificateurs de la réponse biologique ou des inhibiteurs de facteurs de croissance.
- 3 - Combinaisons selon la revendication 2 caractérisées en ce que les agents
10 alkylants sont choisis parmi le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le melphalan, l'hexaméthylmelamine, le thiotépa ou la dacarbazine.
- 4 - Combinaisons selon la revendication 2 caractérisées en ce que les antimétabolites sont choisis parmi le 5-fluorouracil, la cytarabine et les analogues de l'acide folique choisis parmi le méthotrexate, l'idatrexate et le trimétrexate.
- 5 - Combinaisons selon la revendication 2 caractérisées en ce que les poisons
15 du fuseau sont choisis parmi les alcaloïdes de vinca, leurs analogues synthétiques ou semi-synthétiques, ou l'estrémustine ou les taxoïdes.
- 6 - Combinaisons selon la revendication 2 caractérisées en ce que les épidothylotoxines sont choisies parmi l'étoposide et le teniposide.
- 7 - Combinaisons selon la revendication 2 caractérisées en ce que les
20 antibiotiques sont choisis parmi la daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine ou la mitomycine.
- 8 - Combinaisons selon la revendication 2 caractérisées en ce que l'enzyme est la L-asparaginase.
- 9 - Combinaisons selon la revendication 2 caractérisées en ce que les
25 inhibiteurs de topoisomérase sont choisis parmi la camptothécine et ses dérivés choisis parmi le CPT-11 et le topotécan et les dérivés du pyridobenzoindole.

10 - Combinaisons selon la revendication 2 caractérisées en ce que les composés divers sont choisis parmi la procarbazine, la mitoxantrone et les complexes de coordination du platine choisis parmi le cisplatine et le carboplatine.

5 11 - Combinaisons selon la revendication 2 caractérisées en ce que les modificateurs de la réponse biologique et les inhibiteurs de facteurs de croissance sont choisis parmi les interférons et les interleukines.

12 - Combinaisons selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisées en ce qu'elles contiennent en outre des facteurs de croissance de type hématopoïétiques.

10 13 - Combinaisons selon l'une des revendications 1 à 12 caractérisées en ce qu'elles contiennent de 10 à 90 % en poids de taxol, de Taxotère ou de leurs analogues.

15 14 - Produits contenant du taxol, du Taxotère ou leurs analogues et au moins une substance thérapeutiquement utile telle que définie dans l'une des revendications 1 à 12 dans le traitement des maladies néoplastiques comme préparation combinée pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps en thérapie anticancéreuse.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 93/01096

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 A61K31/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL PATENTS INDEX, DOCUMENTATION ABSTRACTS JOURNAL Section Ch, Week 9210, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 92-079710 & US,A,7 696 923 (US DEPT. HEALTH) 21 January 1992 see abstract & WO,A,92 19765 (US DEPT. HEALTH) 12 November 1992 -----	1-7,10, 14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 February 1994

Date of mailing of the international search report

25.02.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Internal Application No

PCT/FR 93/01096

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9219765	12-11-92	AU-A- 2005692	21-12-92

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 93/01096

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 5 A61K31/335

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 5 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications vistes
X	CHEMICAL PATENTS INDEX, DOCUMENTATION ABSTRACTS JOURNAL Section Ch, Week 9210, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 92-079710 & US,A,7 696 923 (US DEPT. HEALTH) 21 Janvier 1992 voir abrégé & WO,A,92 19765 (US DEPT. HEALTH) 12 Novembre 1992 -----	1-7, 10, 14

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- 'A' document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- 'E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- 'L' document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- 'O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- 'P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 Février 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25.02.94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

PCT/FR 93/01096

Formulaire PCT/ISA/210 (annexe familles de brevets) (juillet 1992)